

**PENGARUH AKUPUNKTUR TITIK FEISHU (BL-13)  
DAN ZUSANLI (ST-36) PADA INFLAMASI DAN  
*AIRWAY REMODELING* MENCIT  
MODEL ASMA KRONIK  
(KAJIAN IMUNOPATOLOGI MOLEKULER)**

**DISERTASI**

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Ilmu Kedokteran  
Minat Utama Patobiologi dan Patomekanisme**



**Oleh  
IDA NURWATI  
NIM : T 501108006**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN (S-3)  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA  
2015**

**PENGARUH AKUPUNKTUR TITIK FEISHU (BL-13)  
DAN ZUSANLI (ST-36) PADA INFLAMASI DAN  
*AIRWAY REMODELING* MENCIT  
MODEL ASMA KRONIK  
(KAJIAN IMUNOPATOLOGI MOLEKULER)**

**DISERTASI**

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Ilmu Kedokteran  
Minat Utama Patobiologi dan Patomekanisme**



**Oleh  
IDA NURWATI  
NIM : T 501108006**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN (S-3)  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA  
2015**

Halaman Pengesahan Disertasi

**PENGARUH AKUPUNKTUR TITIK FEISHU (BL-13)  
DAN ZUSANLI (ST-36) PADA INFLAMASI DAN  
AIRWAY REMODELING MENCIT  
MODEL ASMA KRONIK  
(KAJIAN IMUNOPATOLOGI MOLEKULER)**

**DISERTASI**

**Oleh**

**IDA NURWATI  
NIM. T501108006**

Komisi Promotor	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Promotor	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr, Sp.PD-KGH, FINASIM NIP. 19480719 197609 1 001		
Ko- Promotor I	Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr.,Sp.PA (K) NIP. 19490317 197609 1 001		
Ko- Promotor II	Prof. Dr. Koosnadi Saputra, dr, Sp.Rad NIP. 19511226 198102 1 001		

Telah dinyatakan memenuhi syarat,  
Pada Tanggal..... 2015

Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran S3  
Program Pascasarjana UNS

Prof. Dr. Suradi, dr, Sp.P (K) MARS  
NIP. 19470521 197609 1 001

Halaman Pengesahan Penguji Disertasi :

**PENGARUH AKUPUNKTUR TITIK FEISHU (BL-13) DAN ZUSANLI  
(ST-36) PADA INFLAMASI DAN AIRWAY REMODELING  
MENCIT MODEL ASMA KRONIK  
(KAJIAN IMUNOPATOLOGI MOLEKULER)**

**DISERTASI**

**Oleh,  
IDA NURWATI  
NIM. T501108006**

	<b>Tim Penguji</b>	
Jabatan	Nama	Tanda Tangan
Ketua	Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D NIP. 196008091986121001	
Sekretaris	Prof. Dr. Agr. Sc. Ir. Vita Ratri Cahyani, M.P. NIP. 196612051990102001	
Anggota	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr, Sp.PD-KGH, FINASIM NIP. 19480719 197609 1 001 Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr.,Sp.PA (K) NIP. 19490317 197609 1 001 Prof. Dr. Koosnadi Saputra, dr, Sp.Rad NIP. 19511226 198102 1 001 Prof. Dr. Suradi, dr, Sp.P (K) MARS NIP. 19470521 197609 1001 Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.Par (K) NIP. 194703121976031001 Prof. Dr. Hartono.,dr.,M.Si NIP. 196507271997021001 Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, Ph. D NIP. 19551021 199412 1 001 Prof. Dr. Suroto, dr.,Sp.S (K) NIP. 19481105 197310 1 001	

Telah dipertahankan di depan penguji pada sidang Ujian Disertasi  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat pada tanggal 25-11-2015

Mengetahui,  
Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta

Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S.  
NIP. 195707071981031006

## **PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI**

Saya menyatakan dengan sebenar – benarnya bahwa :

1. Disertasi yang berjudul :” Pengaruh Akupunktur Titik Feishu (BL-13) dan Zusanli (ST-36) pada Inflamasi dan *Airway Remodeling* Mencit Model Asma Kronik” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah disertasi ini dapat dibuktikan terdapat unsur- unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik disertasi beserta gelar doktor saya dibatalkan serta diproses sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi disertasi pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 21 Agustus 2015  
Mahasiswa,

Ida Nurwati  
T 501108006

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirobbil'alaamiin, segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat ALLAH Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat, hidayah dan inayahNYA yang dilimpahkan kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini. Semoga hasil disertasi ini dapat menjadi amal jariyah penulis dan menjadi ilmu yang bermanfaat di jalan Allah SWT. Oleh karena itu, perkenankan penulis menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan izin dan fasilitas selama pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) di Universitas Sebelas Maret, hingga penyusunan disertasi ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Furqon Hidayatullah M.Pd., selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan izin dan fasilitas selama pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) di Universitas Sebelas Maret, hingga penyusunan disertasi ini.
3. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr. SpPD-KR, FINASIM selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, dan Prof. Dr. Hartono., dr., M.Si., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, terima kasih atas izin belajar serta support yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan Doktor.
4. Prof. Dr. Suradi, dr, Sp.P (K) MARS selaku Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3), yang banyak memberikan pengarahan, bimbingan, support yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan Doktor.
5. Prof. Dr. A. Guntur Hermawan, dr, SpPD-KPTI, FINASIM (almarhum) selaku mantan Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3), Pembimbing Akademik dan Promotor, yang banyak memberikan pengarahan, bimbingan, support dan tambahan wawasan keilmuan sampai akhir hayat beliau. Semoga Ilmu nya bermanfaat serta Allah SWT melipat gandakan pahalanya dan menjadikan penghuni surga.

6. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr, Sp.PD-KGH, FINASIM, Promotor yang telah banyak memberikan pengarahan dan tambahan wawasan keilmuan. Beliau selaku Promotor yang sangat penuh dengan kesibukan dan berbagai tugas, namun masih selalu meluangkan waktu untuk membimbing, mengoreksi dan memberikan saran perbaikan disertasi ini.
7. Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K), selaku Ko-Promotor senantiasa menyediakan waktu dan membimbing untuk menyempurnakan disertasi penulis. Beliau telah membimbing penulis secara baik. Beliau senantiasa berpandangan kedepan dan menekankan untuk selalu mengikuti perkembangan ilmu.
8. Prof. Dr. Koosnadi Saputra, dr., Sp.Rad, selaku Ko-Promotor membimbing penulis sampai selesai disertasi penulis. Beliau selalu memberikan masukan hal-hal yang baru dan ilmunya yang luas tentang akupunktur, beliau senantiasa memberikan wawasan perkembangan keilmuan untuk menyempurnakan disertasi penulis. Beliau memberi dorongan penulis untuk tampil berbicara di konggres Internasional akupunktur, sehingga bisa mendapat *as the First Winner of Young Scientist Symposium*. Beliau yang membantu penulis sehingga penelitian ini bisa diterima dan diterbitkan di jurnal International terindex scopus *Medical Acupuncture* Vol 27 (4), 2015.
9. Prof. dr. Edi Dharmana. PhD. Sp ParK, narasumber dan penguji yang banyak memberi saran dan masukan demi perbaikan penulisan disertasi ini. Semoga ALLAH SWT memberikan balasan pahala yang berlipat ganda.
10. Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, Ph.D, yang banyak membantu dalam memberikan konsultasi metodologi dan analisis penelitian sehingga penelitian ini dapat diselesaikan, penulis sampaikan terima kasih yang tidak terhingga semoga ALLAH SWT berkenan memberikan pahala yang berlipat ganda.
11. Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D ; Prof. Dr. Agr. Sc.Ir. Vita Ratri Cahyani MP; Prof. Dr. Hartono., dr., M.Si.; Prof. Dr. Suradi, dr, Sp.P (K) MARS; Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr, Sp.PD-KGH, FINASIM; Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K); Prof. Dr. Koosnadi Saputra, dr., Sp.Rad; Prof. Edi Dharmana., dr., PhD. Sp ParK; Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, Ph.D;

Prof. Dr. Suroto, dr.,Sp.S (K); Prof. Dr. Didik Gunawan Tamtomo, dr., PAK, MM, M.Kes dan Dr. Risya Cilmiaty, drg, Msi, SpKG., yang telah memberikan banyak pertanyaan, kritik, masukan dan saran guna menuju perbaikan dalam penulisan disertasi ini.

12. Diding HP., dr., M.Si, Sp PD, M.Kes; Muthmainah, dr., M.Kes.; Muthmainah dr.,MneuroSc., penulis sampaikan terima kasih yang tidak terhingga karena selama ini sangat membantu dalam proses pendidikan Doktor. Semoga ALLAH SWT memberikan balasan pahala yang berlipat ganda.
13. Seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta, selaku narasumber dan penguji yang telah memberikan ilmu dan wawasan yang sangat bermanfaat bagi pendidikan penulis di program pendidikan Doktor (S-3) ini.
14. Segenap staf sekretariat Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang banyak membantu dalam proses belajar, mulai dari awal masuk sampai penulis dapat menyelesaikan pendidikan Doktor.
15. Sugiono drh., M.Sc dan Sitarina Widyarini., drh. M.P., Ph.D. Penulis sampaikan terima kasih yang tak terhingga, karena membantu dalam teknis pelaksanaan proses realisasi dan pembacaan preperat penelitian.
16. Pimpinan dan seluruh staf Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) unit IV Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta, atas kesediaannya merawat hewan percobaan.
17. Suswanto, dr., M.Sc, SpPK; Umi S Intansari, Sp.PK-K, M.Kes dan Farid Abdullah atas kesediaan membantu pemeriksaan sampel darah.
18. Guru-guru penulis pada masa pendidikan Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama, Sekolah Menengah Atas di Kudus, juga para dosen penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dan para dosen Program Pascasarjana (S2) Kedokteran Tropis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, penulis sampaikan penghargaan yang setinggi tingginya atas didikan dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis.



19. Teman-teman seperjuangan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta angkatan I /2011. Semoga semua dapat menyelesaikan pendidikan program pendidikan Doktor (S3) nya.
20. Semua teman sejawat di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, terima kasih atas semua bantuan, dorongan dan kerja samanya, sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan Doktor.
21. Semua teman sejawat di tim akupunktur, terima kasih atas semua bantuan, dorongan dan kerja samanya, sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan Doktor.
22. Ayah penulis almarhum Muzamil dan ibu penulis almarhumah Hindun atas perjuangannya dalam membesarkan, mensupport, mendoakan dan membentuk kepribadian penulis. Ayah mertua almarhum Chalimi dan ibu almarhum Suti'ah, serta keluarga besar Muzamil dan keluarga besar Chalimi yang senantiasa menasehati dan mendoakan penulis sekeluarga untuk mencapai kebahagiaan dunia akhirat.
23. Suami tercinta penulis Syaiful Huda, dr., yang telah merelakan, mendorong, mensupport penulis dalam mengikuti pendidikan Doktor, yang senantiasa mendoakan penulis, tidak ada kata yang dapat penulis sampaikan selain syukur kehadirat-NYA. Semua ini telah menjadi kekuatan bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan Doktor.
24. Anak penulis yaitu Hasna Hadaina Sabila, S.KG; Khairunnisa Nurul Huda, dan Luthfan Hassan Salim, kalian adalah amanah karunia ALLAH SWT, sikap, dorongan dan doa kalian selama ini telah menjadikan semangat, kekuatan untuk menyelesaikan pendidikan Doktor.
25. Semua pihak dan handai taulan serta para sejawat dokter dan dosen yang tidak dapat penulis sebut satu persatu, yang secara langsung maupun tidak langsung telah ikut membantu dalam menyelesaikan disertasi penulis.

Penulis sebagai manusia biasa tidak mungkin lepas dari khilaf dan kesalahan baik dalam ucapan maupun tindakan, terutama selama penulis menjalani pendidikan Doktor (S-3) ini. Karena itu, pada kesempatan ini penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya. Semoga ALLAH SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNYA. Amiin Ya Robbal'amin.

Surakarta, Nopember 2015

Penulis

Ida Nurwati

**RINGKASAN DISERTASI**  
**PENGARUH AKUPUNKTUR TITIK FEISHU (BL-13)**  
**DAN ZUSANLI (ST-36) PADA INFLAMASI DAN**  
**AIRWAY REMODELING MENCIT**  
**MODEL ASMA KRONIK**  
**(KAJIAN IMUNOPATOBIOLOGI MOLEKULER)**

**A. Latar Belakang**

Asma merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, baik di negara maju maupun di negara-negara sedang berkembang. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan, 255.000 orang meninggal karena asma pada tahun 2005 (WHO, 2010) dan 235 juta orang saat ini menderita asma (WHO, 2015).

Asma bronkial merupakan penyakit inflamasi kronik, yang ditandai dengan peningkatan jumlah eosinofil, sel mast, produksi Ig E, hipersekresi lendir, fibrosis sub epitel, dan *airway hyperresponsiveness* (AHR) (Broide, 2008). Terjadi peningkatan neutrofil di saluran napas asma kronik eksaserbasi akut (Fahy, 2009), yang akan menyebabkan berbagai tingkat perubahan struktur saluran napas yang menunjukkan *airway remodeling* (Broide, 2008; Al-Muhsen and Hamid, 2010). Tingkat keparahan dan kekronikan asma berkorelasi dengan kadar IL-17. Fungsi sitokin IL-17 selama reaksi asma adalah mengatur mobilisasi neutrofil (Wang *et al.*, 2010). Asma neutrofilik sebagian besar resisten steroid, maka subtype ini sering menyebabkan asma berat (kronik) dan melibatkan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 dan IL-27 (Hansbro *et al.*, 2011). Sindroma asma timbul karena gangguan sistem imun dan gangguan saraf otonom. Gangguan saraf otonom berupa hiperaktivitas saraf parasimpatis dan *blockade* terhadap reseptor  $\beta$  adrenergik (sistem saraf simpatis) (Barnes, 2011a).

Akupunktur melalui : *Local Reaction Inflamasi, Meridian Intercellular Transduction, Cutaneo / somato Visceral Reflex dan Neural Transmission Neuro Acupuncture* (Saputra, 2003), menurunkan produksi sitokin Th-2, merangsang peningkatan sitokin Th-1, mengembalikan keseimbangan antara sitokin Th-1 dan Th-2. Akupunktur memodulasi keseimbangan Th-1/Th-2 (Kim and Bae, 2010) dan menurunkan jumlah eosinofil dan sel inflamasi di tikus diimunisasi ovalbumin. Akupunktur membuat keseimbangan imunologis untuk mempertahankan homeostasis (Kwon *et al.*, 2012).

Akupunktur titik Feishu (BL-13) setinggi vertebra Thorax- 3 (Carneiro *et al.*, 2010) akan merangsang serabut saraf simpatis. Akupunktur titik Zusanli (ST-36) memiliki efek imunomodulator ganda baik dalam Th-1 atau Th-2 pada kondisi patologis yang dominan, menuju keseimbangan imunologis untuk menjaga homeostasis (Park *et al.*, 2004).

## B. Tujuan Penelitian

Membuktikan dan menganalisis pengaruh akupunktur pada jumlah eosinofil, neutrofil, kadar Interleukin-17 dan *airway remodeling* (ketebalan epitel bronkiolus, ketebalan otot polos bronkiolus dan jumlah sel goblet bronkiolus) mencit model asma kronik.

## C. Metode Penelitian

Penelitian kuantitatif eksperimen laboratoris dengan rancangan *post-test only group designs*. Mencit BALB/c, betina, 7 minggu, 20 - 30 gram, 32 ekor dibagi dalam 4 kelompok, masing masing 8 ekor. Kelompok kontrol (K I), Kelompok asma (K II), Kelompok terapi Akupunktur Feishu (K III) dan Kelompok terapi akupunktur Feishu dan Zusanli (K IV). Mencit model asma alergi kronik yaitu mencit disensitisasi pada hari ke-0 dan 14 dengan 10 µg ovalbumin (OVA) / mencit dan 1 mg *Aluminium hidroksida* dalam 0,5 cc NaCl 0,9 % permencit, intraperitoneal. Hari ke-21 sampai hari ke-63, mencit dipapar 1% OVA aerosol dalam NaCl 0,9 % selama 30 menit setiap 3 kali / minggu selama 6 minggu. Akupunktur dimulai hari-21, selama 15 menit, 3 kali / minggu selama 6 minggu. Sampel diambil 24 jam setelah selesainya penelitian (hari ke-64). Program *SPSS for Windows Release 22.0* dan  $p < 0,05$  dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya.

## D. Hasil

Jumlah eosinofil antara kelompok kontrol ( $214 \pm 61,7 / \text{mm}^3$ ) dan asma kronik ( $307,5 \pm 130,55 / \text{mm}^3$ ), mencit asma kronik jumlah eosinofil meningkat secara bermakna pada  $p = 0,039$ . Setelah dilakukan akupunktur Feishu maka jumlah eosinofil Asma + Feishu ( $180,5 \pm 64,3 / \text{mm}^3$ ) terjadi penurunan yang berbeda secara bermakna dengan  $p = 0,007$ . Kelompok asma yang dilakukan akupunktur titik Feishu+Zusanli maka jumlah eosinofil ( $178,4 \pm 70,6 / \text{mm}^3$ ) jika dibanding mencit asma yang berbeda secara bermakna dengan  $p = 0,006$ .

Jumlah neutrofil antara kelompok kontrol ( $19,75 \pm 6,04 / \text{mm}^3$ ) dibanding asma kronik ( $38,00 \pm 14,00$ ) terjadi peningkatan bermakna dengan  $p = 0,009$ . Setelah diterapi akupunktur Feishu maka jumlah neutrofil ( $32,75 \pm 10,87 / \text{mm}^3$ ) dibanding kelompok asma kronik mengalami penurunan tetapi tidak berbeda secara bermakna dengan  $p = 0,674$ . Namun, setelah dilakukan akupunktur titik Feishu+Zusanli maka jumlah neutrofil ( $21,00 \pm 6,30 / \text{mm}^3$ ) mengalami penurunan jika dibanding mencit asma yang berbeda secara bermakna dengan  $p = 0,005$ .

Kadar IL-17 pada mencit kontrol adalah  $136,13 \pm 45,45 \text{ pg} / \text{mL}$ . Paparan OVA selama 6 minggu mampu meningkatkan kadar IL-17 sampai  $206,63 \pm 60,80 \text{ pg} / \text{mL}$ , peningkatan bermakna ( $p = 0,003$ ). Akupunktur Feishu (BL-13) pada mencit asma bisa mengurangi kadar IL-17 sampai dengan  $165,38 \pm 20,84 \text{ pg} / \text{mL}$ , meskipun bila dibandingkan dengan kelompok asma penurunan secara statistik tidak bermakna dengan  $p = 0,071$ . Kombinasi akupunktur Zusanli dan Feishu pada mencit asma dapat menurunkan kadar IL-17 sampai  $126,00 \pm 39,35 \text{ pg} / \text{mL}$ , penurunan bermakna ( $p = 0,001$ ) bila dibandingkan dengan kelompok asma.

Ketebalan epitel bronkiolus kelompok kontrol adalah  $14,51 \pm 1,20 \mu\text{m}$ . Paparan OVA (asma) mampu meningkatkan ketebalan epitel sampai  $36,64 \pm 10,12 \mu\text{m}$ , peningkatan bermakna  $p = 0,001$ . Setelah terapi akupunktur Feishu ( $19,64 \pm 1,93 \mu\text{m}$ ) maupun akupunktur Feishu+Zusanli  $17,88 \pm 3,20 \mu\text{m}$  maka ketebalan epitel bronkiolus dibanding dengan kelompok asma mengalami penurunan bermakna dengan  $p = 0,001$ .

Ketebalan otot polos bronkiolus kelompok kontrol adalah  $6,34 \pm 1,29 \mu\text{m}$ . Paparan OVA (asma) meningkatkan ketebalan otot polos sampai  $11,70 \pm 3,16 \mu\text{m}$ , peningkatan bermakna  $p < 0,001$ . Kelompok terapi akupunktur Feishu ( $7,84 \pm 1,06 \mu\text{m}$ ) maupun akupunktur Feishu+Zusanli ( $7,89 \pm 2,49 \mu\text{m}$ ) maka ketebalan otot polos bronkiolus dibanding dengan kelompok asma mengalami penurunan bermakna dengan  $p = 0,001$  dan  $p=0,002$ .

Jumlah sel Goblet pada mencit kontrol adalah  $5,63 \pm 8,11$ . Paparan OVA selama 6 minggu meningkatkan jumlah sel Goblet sampai  $48,50 \pm 15,01$ , peningkatan bermakna ( $p = 0,001$ ). Jumlah sel Goblet pada terapi Feishu menjadi  $16,63 \pm 13,97$  dan terapi Feishu + Zusanli menjadi  $15,00 \pm 18,00$ . Akupunktur Feishu dan kombinasi akupunktur Feishu + Zusanli dibandingkan dengan kelompok asma terjadi penurunan yang bermakna dengan  $p= 0,002$  dan  $p=0,001$ .

## E. Pembahasan

Penelitian ini menggunakan OVA selama 63 hari, 3 kali seminggu untuk menginduksi asma alergi kronis pada mencit, mengakibatkan peningkatan jumlah eosinofil, neutrofil, kadar IL-17 dan perubahan *airway remodeling*. Penelitian ini sesuai dengan Locke *et al.*, 2007; Barlianto, 2009 dan Faturrachman *et al.*, 2012. Hadiono (2013) yang melaporkan bahwa pemberian OVA selama 6 minggu pada tikus Balb C meningkatkan kadar IL-17 darah.

Akupunktur Feishu (BL-13) pada Vertebra Thorakalis ke-3 (Yin, 2008), pada daerah yang dipersarafi oleh serabut saraf sensoris medula spinalis segmen toraks, sehingga jika titik-titik ini dirangsang maka secara segmental dapat memacu sistem saraf simpatis. Serabut saraf simpatis yang keluar dari medula spinalis segmen toraks 1-4 menginervasi bronkus dan percabangannya (Guyton, 2008). Stimulasi sistem simpatis dapat menyebabkan pelepasan neurotransmitter yang merangsang reseptor  $\beta_2$  adrenergik (simpatik) pada otot polos yang mengakibatkan bronkodilatasi (Price dan Wilson, 2006). Akupunktur Feishu pada asma kronik dapat menurunkan jumlah eosinofil dan mengendalikan *airway remodeling*, tetapi penurunan jumlah neutrofil dan kadar IL-17 tidak bermakna. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah titik akupunktur yang digunakan dalam kelompok ini kurang. Carneiro *et al.*, (2010) mengungkapkan bahwa akupunktur menggunakan Feishu (BL - 13), Dazhui (VG - 14), MDC - 1 (Ding chuan), LU - 1 (Zhongfu), VC - 17 (Danzhong), ST - 36 (Zusanli) dan SP-6 (Sanyinjiao) untuk menurunkan respon inflamasi pada tikus model asma. Yang *et al.* (2012) menggunakan GV-14 (Dazhui), BL-12 (Fengmen), dan BL-13 (Feishu) sebagai terapi tambahan bagi penderita asma alergi. Muthmainah (2011) menggunakan Feishu (BL-13) dan Zusanli (ST - 36) untuk mengurangi jumlah eosinofil bronkiolus tikus model asma akut.

Akupunktur Feishu (BL-13) dan Zusanli (ST-36) pada mencit asma kronis (K IV), menurunkan jumlah eosinofil, neutrofil, kadar IL-17 darah, dan mengendalikan *airway remodeling* mencit model asma kronik secara bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Kwon *et al.*, (2012) yang melaporkan bahwa elektroakupunktur ST-36 menurunkan asma alergi yang diinduksi ovalbumin melalui modulasi sel T regulator CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>.

Akupunktur, melalui aktivasi sistem saraf pusat, mengurangi produksi sitokin Th-2, menginduksi peningkatan sitokin Th-1, mengembalikan keseimbangan antara sitokin Th-1 dan Th-2. Akupunktur memodulasi keseimbangan Th-1 / Th-2 (Kim *and* Bae, 2010). Asma (ovalbumin) meningkatkan produksi Th-2 sitokin (Carneiro *et al.*, 2010) Akupunktur dapat menyebabkan cedera jaringan yang merangsang peningkatan sitokin Th-1, mengembalikan keseimbangan antara sitokin Th-1 dan Th-2. Akupunktur memodulasi keseimbangan Th-1 / Th-2 (Park, *et al.*, 2004). Akupunktur mengaktifkan Treg (Kwon, *et al.*, 2012), yang menekan Th-2 dan Th-17 (Akdis 2012). Akupunktur menurunkan jumlah eosinofil, neutrofil, kadar IL-17 dan mengendalikan *airway remodeling* pada mencit model asma kronis.

## **F. Simpulan**

Akupunktur Feishu (BL-13) menurunkan jumlah eosinofil dan mengendalikan *airway remodeling* (ketebalan epitel, ketebalan otot polos, dan jumlah sel Goblet) bronkiolus. Akupunktur Feishu (BL-13) dan Zusanli (ST-36) menurunkan jumlah eosinofil, neutrofil dan kadar IL-17 darah serta mengendalikan *airway remodeling* (ketebalan epitel, ketebalan otot polos dan jumlah sel Goblet) bronkiolus mencit model asma kronik.

## SUMMARY

### EFFECTS OF ACUPUNCTURE AT FEISHU (BI-13) AND ZUSANLI (ST-36) ON INFLAMATION AND AIRWAY REMODELLING IN MICE MODEL OF CHRONIC ASTHMA

#### (MOLECULAR AND IMMUNOPATHOBIOLOGY STUDY)

#### **A. Background**

Asthma is a worldwide health problem both in developed and developing country. World Health Organization (WHO) estimates that 255.000 people died due to asthma in 2005 (WHO, 2010) while nowadays as much as 235 million people suffer from asthma (WHO, 2015).

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease characterized by an increase in the number of eosinophil, mast cell, Ig E production, mucous hypersecretion, sub-epithelial fibrosis, and airway hyperresponsiveness (AHR) (Broide, 2008). In chronic asthma with acute exacerbation, the number of neutrophil in the airway is elevated (Fahy, 2009). This elevation causes some degree of structural change in the airway leading to the airway remodeling (Broide, 2008; Al-Muhsen and Hamid, 2010). The severity and chronicity of asthma correlates with IL-17 level. The role of cytokine IL-17 in asthma is to regulate neutrophil mobilization (Wang et al., 2010). Most of neutrophilic asthma is resistant to steroid. Thus, this subtype frequently results in severe chronic asthma and involves TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 and IL-27 (Hansbro et al., 2011). Asthma syndromes arise due to immune system and autonomic nerve dysfunction. Autonomic nerve dysfunction appears as the hyperactivity of parasympathetic nerve and blockade of  $\beta$  adrenergic receptor of the sympathetic nerve system (Barnes, 2011a).

Acupuncture, through Local Inflammation Reaction, Meridian Intercellular Transduction, Cutaneo/somato Visceral Reflex and Neural Transmission Neuro Acupuncture (Saputra, 2003), decreases the production of cytokine Th-2, stimulates cytokine Th-1, and restores the balance of cytokine Th-1 and Th-2. Acupuncture modulates the equilibrium of Th-1/Th-2 (Kim and Bae, 2010) and reduces the number of both eosinophil and inflammatory cells in mice immunized with ovalbumin. Acupuncture creates a balance in the immune system to maintain homeostasis (Kwon et al., 2012).

Acupuncture at Feishu (BL-13) at the level of vertebra Thorax- 3 (Carneiro et al., 2010) can stimulate sympathetic nerve. Acupuncture at Zusanli (ST-36) seems to have immunomodulatory effects both on Th-1 and Th-2 in dominant pathologic conditions leading to the equilibrium of the immune system to maintain homeostasis (Park et al., 2004).

## B. Research Aim

To prove and analyze effects of acupuncture on the number of eosinophil, neutrophil, interleukin-17 level and airway remodeling (epithelial thickness of the bronchioles, smooth muscle thickness of the bronchioles and the number of goblet cell of the bronchioles) in chronic asthma mice model.

## C. Research Methods

This study was a quantitative laboratory experimental study with post-test only group designs. Thirty two female BALB/c mice aged 7 weeks, weighed 20-30 grams were divided into four groups randomly and equally in number (8 mice per group) including: control group (KI), asthma group (K II) which received ovalbumin (OVA), asthma group which received acupuncture at Feishu (BL-13) (K III), and asthma group which received acupuncture at Feishu (BL-13) and Zusanli (ST-36) (K IV).

Chronic allergic asthma model was made by sensitizing each mice with 10 µg of ovalbumin (OVA) and 1 mg of Aluminum hydroxide in 0,5 cc of NaCl 0,9 % intraperitoneally on day 0 and day 14 followed by aerosol exposure of 1% OVA in NaCl 0,9% starting from day 21 to 63. The aerosol exposure was given for 30 minutes 3 times per week for 6 weeks. Acupuncture was given for 6 weeks from day 21 to 64 and was performed for 15 minutes 3 times /week. Samples were collected 24 hours after the last day of the treatment (day 64). Data were then analyzed with SPSS for Windows Release 22.0 program and  $p < 0,05$  was chosen to be the minimal level of significance.

## D. Results

The number of eosinophil in control group was  $214 \pm 61,7 / \text{mm}^3$  while in chronic asthma group was  $307,5 \pm 130,55 / \text{mm}^3$ . Elevation of eosinophil in chronic asthma group was statistically significant ( $p=0,039$ ). After acupuncture at Feishu was performed, the number of eosinophil decreased significantly at  $180,5 \pm 64,3 / \text{mm}^3$  in asthma + Feishu group. Similarly, acupuncture at Feishu and Zusanli decreased the number of eosinophil up to  $178,4 \pm 70,6 / \text{mm}^3$ , even with stronger level of significance at  $p=0,006$ .

The number of neutrophil in control group was  $19,75 \pm 6,04 / \text{mm}^3$  while in chronic asthma group was  $38,00 \pm 14,00 / \text{mm}^3$ . Elevation of neutrophil in chronic asthma group was statistically significant ( $p=0,009$ ). After acupuncture at Feishu was performed, the number of neutrophil decreased to a level of  $32,75 \pm 10,87 / \text{mm}^3$  but this reduction is not statistically significant ( $p=0,674$ ). However, acupuncture at Feishu and Zusanli could significantly decrease the number of neutrophil up to  $21,00 \pm 6,30 / \text{mm}^3$  ( $p=0,005$ ).

The level of IL-17 in control group was  $136,13 \pm 45,45 \text{ pg} / \text{mL}$ . OVA exposure for 6 weeks was able to increase IL-17 level significantly up to  $206,63 \pm 60,80 \text{ pg} / \text{mL}$  ( $p=0,003$ ). Acupuncture at Feishu could decrease IL-17 level at  $165,38 \pm 20,84 \text{ pg} / \text{mL}$  but this decrease was not statistically significant when compared to asthma group ( $p=0,071$ ). However, combination



of acupuncture at Feishu and Zusanli strengthened the reduction to a level of  $126,00 \pm 39,35$  pg / mL which is significant statistically ( $p=0,001$ ).

Epithelial thickness of the bronchioles was  $14,51 \pm 1,20$   $\mu\text{m}$ . OVA exposure significantly increased the thickness up to  $36,64 \pm 10,12$   $\mu\text{m}$  ( $p=0,001$ ). Significant reduction of epithelial thickness ( $p=0,001$ ) were found both after acupuncture at Feishu alone ( $19,64 \pm 1,93$   $\mu\text{m}$ ) and Feishu in combination with Zusanli ( $17,88 \pm 3,20$   $\mu\text{m}$ ).

Smooth muscle thickness of the bronchioles was  $6,34 \pm 1,29$   $\mu\text{m}$ . OVA exposure significantly increased the thickness up to  $11,70 \pm 3,16$   $\mu\text{m}$  ( $p<0,001$ ). Significant reduction of epithelial thickness were found both after acupuncture at Feishu alone ( $7,84 \pm 1,06$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,001$ ) and Feishu in combination with Zusanli ( $7,89 \pm 2,49$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,002$ ).

The number of Goblet cell in control group was  $5,63 \pm 8,11$ . OVA exposure significantly increased the quantis up to  $11,70 \pm 3,16$   $\mu\text{m}$  ( $p<0,001$ ). Significant reduction of epithelial thickness were found both after acupuncture at Feishu alone ( $7,84 \pm 1,06$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,001$ ) and Feishu in combination with Zusanli ( $7,89 \pm 2,49$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,002$ ).

## **E. Discussion**

This study used OVA, given 3 times per week for 63 days, to induce chronic allergic asthma in mice. The OVA sensitization was able to increase the number of eosinophil, neutrophil, IL-17 level and airway remodeling. This result is consistent with the findings from Locke et al., 2007; Barlianto, 2009 and Faturrachman et al.,2012. Hadinoto (2013) also reported that OVA exposure for 6 weeks in Balb C mice elevated plasma IL-17.

Acupuncture at Feishu was performed at the 3<sup>rd</sup> Thoracic vertebra, in areas innervated by the thoracic segment of sensory nerves of the spinal cord. Thus, stimulation of these acupoints can segmentally stimulates the sympathetic nerve system. The sympathetic nerve fibers originating from thoracic segment 1-4 of the spinal cord innervate the bronchus and their branch (Guyton,2004). Sympathetic nerve stimulation results in neurotransmitter secretion which activates the  $\beta_2$  adrenergic receptor of the smooth muscles leading to bronchodilatation (Price dan Wilson, 2006). Acupuncture at Feishu in chronic asthma could significantly reduce the number of neutrophil and control airway remodeling but the reduction of neutrophil and IL-17 was not statistically significant. This may be due to the fact that the number of acupoint used in this group was not sufficient. Carneiro et al., (2010) revealed that they used acupuncture at Feishu (BL - 13), Dazhui (VG - 14), MDC - 1 (Ding chuan), LU - 1 (Zhongfu), VC - 17 (Danzhong), ST - 36 (Zusanli) and SP-6 (Sanyinjiao) to reduce the inflammatory response in asthma mouse model. On the other hand, Yang et al. (2012) used GV-14 (Dazhui), BL-12 (Fengmen), and BL-13 (Feishu) as an adjuvant therapy for allergic asthma patients. Muthmainah (2011) used Feishu (BL-13) and Zusanli (ST -36) to lower the number of eosinophil in the bronchioles of the asthma model mice.

Acupuncture at Feishu (BL-13) dan Zusanli (ST-36) in chronic asthma mice (KIV) significantly decreased the number of eosinophil, neutrophil, IL-17 level and controlled airway remodeling. This result is in accordance with the study of Kwon et al., (2012) who reported that electroacupuncture at ST-36 attenuates ovalbumin-induced allergic asthma via modulating CD4+ and CD25+.

Acupuncture, through the activation of the central nervous system, decreases the production of Th-2 cytokines, induces an increase in Th-1 cytokines, and restores the equilibrium between cytokines Th-1 and Th-2. Acupuncture modulates the balance state of Th-1/ Th-2 (Kim and Bae, 2010). Asthma (ovalbumin) increases the production of cytokine Th-2 (Carneiro et al., 2010). Acupuncture can cause tissue injury that stimulates the elevation of Th-1 and restore the balance state of Th-1 and Th-2. Acupuncture modulates the equilibrium of Th-1/Th-2 (Park, et al., 2004). Acupuncture activates Treg (Kwon, et al., 2012), which suppresses Th-2 and Th-17 (Akdis, 2012). Acupuncture decreases the number of eosinophil, neutrophil, IL-17 level and control airway remodeling in chronic asthma mice model.

## **F. Conclusion**

Acupuncture at Feishu (BL-13) decreased the number of eosinophil and controlled airway remodelling (indicated by epithelial thickness of the bronchioles, smooth muscle thickness of the bronchioles and the number of goblet cell of the bronchioles). Acupuncture at Feishu (BL-13) Zusanli (ST-36) decreased the number of eosinophil, a neutrophil, IL-17 level, and controlled airway remodeling of the bronchioles in chronic asthma mice model.

## ABSTRAK

### **PENGARUH AKUPUNKTUR TITIK FEISHU (BL-13) DAN ZUSANLI (ST-36) PADA INFLAMASI DAN AIRWAY REMODELING MENCIT MODEL ASMA KRONIK**

#### **(KAJIAN IMUNOPATOLOGI MOLEKULER**

Asma merupakan penyakit inflamasi kronik. Akupunktur telah banyak digunakan sebagai terapi komplementer asma. Akupunktur titik Feishu (BL-13) pada vertebra thorax ke-3 akan merangsang serabut saraf simpatis sebagai bronkodilator. Akupunktur titik Zusanli (ST-36) memodulasi keseimbangan Th-1 / Th-2.

Tujuan penelitian ini membuktikan dan menganalisis pengaruh akupunktur pada jumlah eosinofil, neutrofil, kadar Interleukin- 17 dan *airway remodeling* (ketebalan epitel, ketebalan otot polos, dan jumlah sel goblet) bronkiolus mencit model asma kronik.

Penelitian *post-test only group designs*. Mencit BALB/c, betina, 7 minggu, 20 - 30 gram, 32 ekor dibagi dalam 4 kelompok. Kontrol (K I), Asma (K II), Asma + Feishu (K III) dan Asma + Feishu dan Zusanli (K IV). Mencit model asma alergi kronik yaitu mencit disensitisasi pada hari ke-0 dan 14 dengan 10 µg ovalbumin (OVA) / mencit dan 1 mg *Aluminium hidroksida* dalam 0,5 cc NaCl 0,9 % permencit, intraperitoneal. Hari ke-21 sampai hari ke-63, mencit dipapar 1% OVA aerosol dalam NaCl 0,9 % selama 30 menit setiap 3 kali / minggu selama 6 minggu. Akupunktur dimulai hari-21, selama 15 menit, 3 kali / minggu selama 6 minggu. Sampel diambil 24 jam setelah selesainya penelitian (hari ke-64). Program *SPSS for Windows Release 22.0* dan  $p < 0,05$  dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya.

Akupunktur Feishu (BL-13) menurunkan jumlah eosinofil dan mengendalikan *airway remodeling* (ketebalan epitel, ketebalan otot polos, dan jumlah sel Goblet) bronkiolus. Akupunktur Feishu (BL-13) dan Zusanli (ST-36) menurunkan jumlah eosinofil, neutrofil dan kadar IL-17 serta mengendalikan *airway remodeling* (ketebalan epitel, ketebalan otot polos dan jumlah sel Goblet) bronkiolus mencit model asma kronik. Penelitian ini menunjukkan akupunktur bisa mengendalikan inflamasi kronik dan *airway remodeling*, sehingga akupunktur bisa menjadi terapi komplementer untuk pengobatan asma kronik.

Kata kunci : Asma, Akupunktur, BL-13, ST-36, mencit

## **ABSTRACT**

### **EFFECTS OF ACUPUNCTURE AT FEISHU (BL-13) AND ZUSANLI (ST-36) ON INFLAMMATION AND AIRWAY REMODELLING IN MICE MODEL OF CHRONIC ASTHMA**

Asthma is a chronic inflammatory disease. Acupuncture has been used as a complementary therapy for asthma. Acupuncture at Feishu (BL-13) at the 3<sup>rd</sup> thoracic vertebrae will stimulate the sympathetic nerve fibers acting as bronchodilator. Acupuncture at Zusanli (ST-36) modulates the equilibrium of Th-1/Th-2.

The aim of this study is to prove and analyze effects of acupuncture on the number of eosinophil, neutrophil, interleukin-17 level and airway remodeling (epithelial thickness of the bronchioles, smooth muscle thickness of the bronchioles and the number of goblet cell of the bronchioles) in chronic asthma mice model.

This study was an experimental study with post-test only group designs. Thirty two female BALB/c mice aged 7 weeks, weighed 20-30 grams were divided into four groups randomly and equally in number (8 mice per group) including: control group (KI), asthma group (K II) which received ovalbumin (OVA), asthma group which received acupuncture at Feishu (BL-13) (K III), and asthma group which received acupuncture at Feishu (BL-13) and Zusanli (ST-36) (K IV). Chronic allergic asthma model was made by sensitizing each mice with 10 µg of ovalbumin (OVA) and 1 mg of Aluminum hydroxide in 0,5 cc of NaCl 0,9 % intraperitoneally on day 0 and day 14 followed by aerosol exposure of 1% OVA in NaCl 0,9% starting from day 21 to 63. The aerosol exposure was given for 30 minutes 3 times per week for 6 weeks. Acupuncture was given for 6 weeks from day 21 to 64 and was performed for 15 minutes 3 times /week. Samples were collected 24 hours after the last day of the treatment (day 64). Data were then analyzed with SPSS for Windows Release 22.0 program and  $p < 0,05$  was chosen to be the minimal level of significance.

Acupuncture at Feishu (BL-13) decreased the number of eosinophil and controlled airway remodeling (indicated by epithelial thickness of the bronchioles, smooth muscle thickness of the bronchioles and the number of goblet cell of the bronchioles). Acupuncture at Feishu (BL-13) Zusanli (ST-36) decreased the number of eosinophil, a neutrophil, IL-17 level, and controlled airway remodeling of the bronchioles in chronic asthma mice model. This study shows that acupuncture can control chronic inflammation and airway remodeling. Thus, acupuncture can be a complementary therapy for chronic asthma.

Keywords: asthma, acupuncture, BL-13, ST-36, mice

## DAFTAR ISI

	HALAMAN
Judul Luar .....	i
Judul Dalam .....	ii
Pengesahan .....	iii
Persetujuan Ujian Disertasi .....	iv
Pernyataan Keaslian Disertasi dan Publikasinya .....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan Disertasi.....	ix
Abstrak .....	xix
Daftar Isi.....	xxi
Daftar Gambar.....	xxi
Daftar Tabel .....	xxii
Daftar Singkatan.....	xxiv
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II. LANDASAN TEORI .....</b>	<b>5</b>
A. Tinjauan Pustaka .....	5
1. Asma .....	5
a. Definisi Asma .....	5
b. Patofisiologi Asma .....	6
c. Imunologi Asma .....	6
1). Sel Limfosit Th-1 .....	7
2). Sel Limfosit Th-2.....	7
3). Sel Limfosit T reg, Th-17 dan IL-17 .....	8
d. Fenotip Asma menurut GINA (2015) .....	11

e. Tikus Model Asma .....	12
f. Penatalaksanaan Asma .....	14
2. Eosinofil .....	17
3. Neutrofil .....	18
4. Brounkiolus Paru.....	19
5. <i>Airway Remodeling</i> .....	20
6. Akupunktur .....	21
a. Akupunktur pada asma.....	22
b. Pengaruh akupunktur pada Interleukin-17 .....	26
c. Penelitian akupunktur pada asma.....	27
B. Kerangka Teori.....	28
C. Kerangka Konseptual .....	31
D. Hipotesis Penelitian.....	32
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
A. Jenis Penelitian .....	33
B. Lokasi Penelitian.....	33
C. Subyek Penelitian.....	33
D. Besar sampel.....	33
E. Teknik Sampling .....	34
F. Rancangan Penelitian .....	34
G. Identifikasi Variabel Penelitian .....	35
H. Definisi Operasional Variabel .....	36
1. Variabel bebas .....	36
2. Variabel terikat.....	37
I. Alat dan Bahan Penelitian .....	38
1. Alat.....	38
2. Bahan Penelitian .....	38
J. Cara Kerja .....	39
K. Analisis Data.....	43
L. Alur Penelitian .....	44

BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	45
A. Hasil Penelitian .....	45
1. Diskripsi variabel penelitian .....	45
2. Proses analisis penelitian .....	45
3. Uji Normalitas Data.....	46
4. Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Jumlah Eosinofil, Neutrofil, Kadar IL-17, dan <i>Airway Remodeling</i> Bronkiolus Mencit Model Asma Kronik.....	49
a. Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Jumlah Eosinofil .....	49
b. Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Jumlah Neutrofil .....	51
c. Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Jumlah Kadar IL-17 .....	54
d. Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap <i>Airway Remodeling</i> .....	56
1). Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Ketebalan Epitel Bronkiolus.....	56
2). Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Ketebalan Otot Polos Bronkiolus .....	59
3). Analisis Perlakuan Akupunktur terhadap Jumlah Sel Goblet .....	62
B. Pembahasan .....	66
1. Eosinofil.....	66
2. Kadar Interleukin-17.....	69
3. Neutrofil.....	71
4. <i>Airway Remodeling</i> .....	72
5. Prinsip Axiology.....	75
6. Nilai Kebaruan dari Penelitian .....	75
7. Keterbatasan Penelitian .....	76

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	77
A. Simpulan .....	77
B. Saran .....	78
DAFTAR PUSTAKA .....	79
LAMPIRAN.....	85



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peranan Interleukin-17 (IL-17) pada berbagai sel.....	10
Gambar 2. Subtipe asma .....	12
Gambar 3. Pengaruh eosinofil terhadap <i>airway remodeling</i> .....	17
Gambar 4. Cara kerja akupunktur .....	22
Gambar 5. Peranan akupunktur pada jumlah eosinofil, kadar IL-17 dan jumlah neutrofil serta <i>airway remodeling</i> mencit model asma kronik.....	28
Gambar 6. Kerangka konseptual .....	31
Gambar 7 . Skema Alur Penelitian.....	44
Gambar 8. Jumlah Eosinofil masing-masing kelompok penelitian .....	49
Gambar 9. Jumlah Neutrofil masing-masing kelompok penelitian .....	51
Gambar 10. Kadar IL-17 masing-masing kelompok penelitian.....	53
Gambar 11. Ketebalan epitel bronkiolus masing-masing kelompok Penelitian.....	56
Gambar 12. Perbandingan gambaran ketebalan epitel bronkiolus mencit.....	57
Gambar 13. Ketebalan otot polos bronkiolus masing-masing kelompok Penelitian.....	59
Gambar 14. Perbandingan gambaran otot polos bronkiolus mencit .....	60
Gambar 15. Jumlah sel Goblet masing-masing kelompok penelitian.....	62
Gambar 16. Perbandingan gambaran jumlah sel Goblet pada lapisan epitel bronkiolus mencit .....	63

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b>	Mencit model asma kronik .....	14
<b>Tabel 2.</b>	Diskripsi dan Uji Normalitas Data Shapiro Wilk, Variabel Jumlah Eosinofil, Neutrofil, dan Kadar IL-17 Berdasarkan Kelompok Sampel.....	47
<b>Tabel 3.</b>	Deskripsi dan Uji Normalitas Data Variabel Pengendalian <i>Airway Remodeling</i> Bronkiolus Berdasarkan Kelompok Sampel.....	48
<b>Tabel 4.</b>	Hasil Uji One Way Anova tentang Mean Jumlah Eosinofil/mm <sup>3</sup> .....	49
<b>Tabel 5.</b>	Hasil Uji <i>Post Hoc Test</i> tentang Jumlah Eosinofil .....	51
<b>Tabel 6.</b>	Hasil Uji Kruskal-Wallis tentang Jumlah Neutrofil/mm <sup>3</sup> .....	52
<b>Tabel 7.</b>	Hasil Uji Mann-Whitney Jumlah Neutrofil /mm <sup>3</sup> .....	53
<b>Tabel 8.</b>	Hasil Uji One Way Anova tentang Mean menurut Kadar IL-17 (pg/ml) .....	54
<b>Tabel 9.</b>	Hasil Uji <i>Post Hoc Test</i> Beda Dua Mean Kadar IL-17.....	55
<b>Tabel 10.</b>	Hasil Uji Kruskal-Wallis tentang ketebalan epitel bronkiolus ...	56
<b>Tabel 11.</b>	Hasil Uji Mann-Whitney tentang Ketebalan Epitel Bronkiolus	59
<b>Tabel 12.</b>	Hasil Uji One Way Anova tentang Mean ketebalan otot polos bronkiolus (µm).....	59
<b>Tabel 13.</b>	Hasil Uji <i>Post Hoc Test</i> tentang Ketebalan Otot Polos Bronkiolus .....	61
<b>Tabel 14.</b>	Hasil Uji Kruskal-Wallis tentang jumlah sel Goblet bronkiolus .	62
<b>Tabel 15.</b>	Hasil Uji Mann-Whitney tentang Jumlah Sel Goblet Bronkiolus .....	64
<b>Tabel 16.</b>	Korelasi antara sel inflamasi (eosinofil dan neutrofil), mediator inflamasi (IL-17) terhadap <i>Airway remodeling</i> (epitel, otot polos dan sel Goblet) bronkiolus.....	65

## DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AHR	: <i>Airway hyperresponsiveness</i>
AMP	: <i>Adenin Mono Phosphat</i>
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ASM	: <i>Airway Smooth Muscle</i>
ATP	: <i>Adenosintrifosfat</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
BL	: <i>Bladder</i>
cAMP	: <i>Cyclic-adenosine-monophosphat</i>
CCL	: <i>CC- Chemokine ligand</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CRH	: <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i>
CRTH2	: <i>Chemoattractant homologous receptor expressed on Th2 cells</i>
DC	: <i>Dendritik</i>
DNP-KLH	: <i>2,4-dinitrophenylated keyhole limpet protein</i>
EA	: <i>Elektroakupunktur</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ECF	: <i>Eosinophile Chemotactic Factor</i>
ECM	: <i>Extracelluler Matrix</i>
ECP	: <i>Eosinophil Cationic Protein</i>
EDN	: <i>Eosinophil-Derived Neurotoxin</i>
EPO	: <i>Eosinophil Peroxidase</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GINA	: <i>Global Initiative for Asthma</i>
Gro- $\alpha$	: <i>Growth Regulated Oncogene-Alpha</i>

GV	: <i>Governing Vessel</i>
HPA	: <i>Hipothalamus - Pituitari - Adrenal</i>
ICS	: <i>Inhalasi Cortikosteroid</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon - <math>\gamma</math></i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
i.p	: <i>Intraperitoneal</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
LT	: <i>lymphotoxin</i>
LU	: <i>Lung</i>
MBP	: <i>Major Basic Protein</i>
MUC	: <i>Mucin glycoprotein</i>
NFATc	: <i>Nuclear Factor of Activated T cells-c</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
OVA	: <i>Ovalbumin</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDGF	: <i>Pletelet-Derived Growth Factor</i>
PF-HA	: <i>Perillae Fructus Herbal Akupunktur</i>
RBM	: <i>Reticular Basement Membrane</i>
ROR $\gamma$ T	: <i>Retinoic-acid-receptor-related orphan receptor-<math>\gamma</math></i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
ST	: <i>Stomach</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
Th	: <i>T helper</i>
T reg	: <i>T regulator</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>Word Health Organization</i>

